Über Afibrinogenämie

Hans Jäger

1962.

Aus der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung des
Krankenhauses r.d.Isar , München
(Chefarzt: Professor Dr. O. Bauer)

Über Afibrinogenämie

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde in
der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Hans Jäger
aus
Ludwigshafen/Rhein

München
1962

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. Bauer
Correferent: Prof. Dr. Bickenbach
Dekan: Prof. Dr. Seitz
Tag der mündlichen Prüfung: 9. 1. 1962

Uni-Druck München 13 Amalienstr. 85

Inhaltsverzeichnis

Seite

A. Einleitung 1

B. Behandlung der in der Literatur gefundenen Fälle 3

C. Eigener Fall von Afibrinogenämie 28

D. Besprechung 31

E. Zusammenfassung 33

F. Literaturverzeichnis 34

Lebenslauf

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545804_0049

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr.Bauer, der mir die Anregung zu dieser Arbeit gegeben hat, herzlichst danken.

Auch seinem Oberarzt, Herrn Dr.Keller, der mir stets bei der Ausarbeitung seinen Rat angedeihen ließ, bin ich zu großem Dank verpflichtet.

EINLEITUNG

Einleitend sei kurz auf den Ablauf des Gerinnungsvorganges des Blutes eingegangen, wie er heute allgemein als gültig angesehen wird. Die Blutgerinnung ist ein so komplizierter Vorgang, daß er in all seinen Einzelheiten nur von wenigen Fachleuten übersehen wird. Übersichtshalber sei hier auf die drei Phasen der Blutgerinnung eingegangen. Die Hauptphase der Gerinnung ist der Übergang des flüssigen Fibrinogens in festes Fibrin (Phase II). Eingeleitet wird die Gerinnung durch das Auftreten von Thromboplastin (früher: aktive Thrombokinase) im peripheren Blut. Diese stammt zu einem kleinen Teil direkt aus zerstörtem Gewebe (Gewebsthrombokinase). Zum größeren Teil wird es durch das Zusammenwirken von einem aus den Thrombozyten stammenden Faktor (Thrombozytenfaktor 3) und 3 im Plasma vorhandenen Faktoren, dem antihämophilen Globulin (Faktor VIII), dem Christmasfaktor (Faktor IX) oder Plasma-Thromboplastic-Componente = PTC) und dem Faktor X von Koller gebildet. Durch Einwirkung von dem so gebildeten Thromboplastin auf das in der Leber mit Hilfe von Vitamin K gebildete Prothrombin und den ebenfalls aus der Leber stammenden und im Plasma vorhandenen Faktor VII (Proconvertin, Convertin) wird in Anwesenheit von Calciumionen Thrombin gebildet. Doch ist in die Thrombinbildung außerdem als beschleunigender Faktor das Proaccelerin (Faktor V) eingeschaltet, das unter der Einwirkung von geringen Mengen fertigen Thrombins zu Accelerin (Faktor VI) umgewandelt wird und nun die Bildung von Thrombin um ein Vielfaches beschleunigt. Unter dem Einfluß des fertigen Thrombins und eines Thrombozytenfaktors 2 wird aus Fibrinogen Fibrin. Ist das Fibrinnetz gebildet, so wird es vor allem unter dem Einfluß eines

weiteren Thrombozytenfaktors, der aus dem Hyalomer der Thrombozyten stammt, verfestigt.

Dies ist die dritte Phase der Blutgerinnung, die Retraktion des Blutkuchens.

Neben der Gerinnung sind an der Blutstillung noch weitere Faktoren beteiligt, von denen hier nur die Thrombozytenagglutination und die Kontraktion der Blutgefäße erwähnt werden soll.

Ein Fehlen oder eine Verminderung von Fibrin (Afibrinogenämien und Hypofibrinogenämien) können auf angeborener Grundlage vorkommen. Die Blutgerinnung ist in diesen Fällen teilweise oder fast völlig aufgehoben. Häufiger als die hereditären Fälle sind die erworbenen Fibrinogenmangelzustände, welche bei schweren Infekten, bei Tuberkulosen, bei Verbrennungen und schweren Leberschäden beobachtet werden. Eine Fibrinogenverminderung kann aber auch durch übermäßigen Fibrinverbrauch (bei ausgedehnten Capillarthromben, z.B. bei Fruchtwassereinbruch in die Blutbahn, purpura thrombotica) oder durch eine Fibrinolysinvermehrung, wie man sie nach traumatischen Schocks, bei Lungenoperationen und Geburten manchmal feststellen kann, vorgetäuscht werden.

Im folgenden soll nun über die in der neueren Literatur veröffentlichten Fälle berichtet werden.

B. BEHANDLUNG DER IN TER LITERATUR GEFUNDENEN FÄLLE

Vivian H. BARNETT und C.A. CUSSEN (1):

Die Komplizierung durch eine erworbene Afibrinogenämie des Geburtsverlaufes. Berichte über zwei Fälle mit starken Hämorrhagien, die mit menschlichem Fibrinogen behandelt wurden.

Nach einer einleitenden Übersicht und einem geschichtlichen Rückblick wird an Hand von zwei eigenen Fällen die Afibrinogenämie beschrieben und diskutiert. Einmal handelte es sich um eine vorzeitige Lösung der Placenta, im zweiten Falle um einen Fetus mortuus. Die Verfasser empfehlen als Vorsorge den von WEINER angegebenen "clot observationstest". Bei einem Absinken des Fibrinogenspiegels unter 100 mg pro ml besteht Lebensgefahr. Die beste Therapie ist menschl.Fibrinogen intravenös zugeführt. Der erwachsene Mensch besitzt 8 - 12 g Fibrinogen. Diese Menge muß bei der Afibrinogenämie ersetzt werden. Als Initialdosis werden 4 - 6 g Fibrinogen empfohlen und in Halbstundenabschnitten jeweils 1 g bis zur Normalisierung der Gerinnungszeit.

P. Nubiola ESPINOS (2):

Bisher sind in der Weltliteratur etwa 45 - 50 Fälle von Fruchtwasserembolie beschrieben worden, die meist zu "Geburtsschock" und plötzlichem Tode während oder kurz nach der Geburt führten. Verff. hat schon 1934 darauf hingewiesen, daß fetale und placentare Bestandteile, wenn sie in den Blutkreislauf der Mutter gelangen, toxische Wirkung haben. Seit 1941 haben sich STEINER und LUSHBACH mit dem Problem der Fruchtwasserembolie beschäftigt und darauf hingewiesen, daß bei diesem Ereignis stets eine Afibrinogenämie stattfindet, die zu tödlichem Blutverlust führt. Verf. erwähnt, einen eigenen geburts-

hilflichen Fall mit tödlichem Ausgang, bei dem die Mutter zwei Stunden nach der Geburt einen Schock, petechiale Blutungen und einen profusen Blutverlust erlitt, an dem sie starb. Es werden die Ansichten verschiedener Autoren über dieses seltene Ereignis dargelegt. Es scheint so zu sein, daß das Blut durch das eindringende Fruchtwasser defibriniert wird. Als Therapie wird empfohlen: wiederholte Bluttransfusionen, Verabreichung von Fibrinogen und im äußersten Falle die Uterusexstirpation.

J.K. FEENEY (3):

Mitteilung über Afibrinogenämie in der Schwangerschaft. Schwere Fälle von toxischer akzidenteller Hämorrhagie haben nach den in Dublin gesammelten Erfahrungen des Verfassers eine mütterliche Mortalität von mindestens 10%, während sie sonst fast 100% beträgt. FEENEY beobachtete bislang an seinem geburtshilflichen Material eine Afibrinogenämie stärkeren Grades unter den folgenden Umständen: als Komplikation einer toxischen accidentellen Hämorrhagie bei einer Multipara mit Hypertonie, einer jüngeren Patientin mit abgestorbener Frucht, sowie bei einer Patientin, deren Schwangerschaftsverlauf bis zum Blutungseintritt anscheinend normal gewesen war. Es lassen sich noch zwei Fälle von vulvovaginalem Hämatom anführen, bei denen Gerinnungstests einen Fibrinogenmangel aufzeigten. Es folgt die Beschreibung zweier eindrucksvoller geburtshilflicher Fälle:

1.) 30-jährige VI-Para, bei der es in der 28.Schwangerschaftswoche plötzlich unter starken Leibschmerzen zu einer schweren Blutung aus dem Uterus mit Kreislaufkollaps kam. Trotz Blasensprengung keinerlei Wehentätigkeit. Nach ausreichender Beherrschung durch Bluttransfusion und Fibrinogenzufuhr abdominale Schnittentbindung in Lokalanästhesie. Glatter Verlauf, Entlassung am 16.Tag.

2.) 35-jährige III-Para mit schwerer uteriner Blutung in der 32.Schwangerschaftswoche. Nach Blasensprengung keine Wehentätigkeit; Sektion in Allgemeinanästhesie, dabei gleichzeitig Blutstillung durch Bluttransfusion und Zufuhr von Trockenplasma. -

Verfasser macht für ähnlich gelagerte Fälle die folgenden erprobten Behandlungsvorschläge:

Klinikaufnahme, Vorbereitung zur Geburt, Schmerzverhütung und Bekämpfung mit Morphium, Einlegen eines Harnleiterkatheters zur Überwachung der Harnausfuhr, Durchführung eines Gerinnungstests oder eines solchen nach Schneider, Bluttransfusion, Zufuhr von reinem Fibrinogen (4-6 g) oder von Trockenplasma (72-108 g) zur Beseitigung des Gerinnungsdefektes, möglichst frühzeitige Blasensprengung zur Wehenanregung, Anlegung einer bilateralen Splanchnikusanästhesie zur Beseitigung des Spasmus der Nierenarterien nach erreichtem Blutungsstop und in Gang kommender Nierentätigkeit kann bei Weheneintritt die vaginale Entbindung versucht werden, wenn keine Besserung zu verzeichnen ist und auch der Uterus keine Wehenbereitschaft zeigt, muß die Sektio bei gleichzeitiger Zufuhr von Fibrinogen oder Trockenplasma erfolgen. Die Uterusexstirpation empfiehlt sich nicht, weil es nicht infolge fehlender Muskelretraktion, sondern wegen eines Gerinnungsdefektes blutet, auch ein zunächst gangränös aussehender Uterus erholt sich ausgezeichnet, Behandlung der Wochenbettsoligurie oder Anurie nach Bull, Bluttransfusion zur Beseitigung einer schweren Anämie im Wochenbett, Nachbeobachtung der Patientin, wobei sich dasselbe Krankheitsbild während der folgenden Schwangerschaften wiederholen kann.

Duncan E. REID, Albert E. WEINER, Charles C.ROBY and Louis K. DIAMOND (4):

Mütterliche Afibrinogenämie bei langdauerndem Intrauterinem Fruchttod.

Die erworbene Afibrinogenämie mit daraus resultierender hämorrhagischer Diathese kann vorkommen bei Fruchtwasserembolie, vorzeitiger Lösung der Placenta und lang zurückliegendem intrauterinem Fruchttod (wobei der Rh.Faktor keine Rolle spielt). Über die Afibrinogenämie nach intrauterinem Fruchttod berichten Verff. an Hand von sechs behandelten Fällen, bei welchen die Dauer des intrauterinen Absterbens der Frucht 5, 9, 6, 8, 1 und 2 Wochen (dabei Exitus der Mutter) betragen hatte. Schilderung des bislang dramatischsten Verlaufs der überwiegend operativ behandelten Geburten, wobei außer mehreren mengenmäßig dem erlittenen Blutverlust adäquaten Bluttransfusionen bis zu 6 g Fibrinogen verabfolgt wurden. In den 5 günstig auslaufenden Fällen wurde damit ein überraschend schneller Blutungsstop erzielt. Leider kann die aufschlußreiche Beschreibung der einzelnen Fälle hier nicht wiedergegeben werden. Wie Verff. ausführen, stellt die erworbene Afibrinogenämie eine potentielle Gefahr für die Mutter dar, deren Frucht nach erfolgtem Absterben noch wochenlang in utero retiniert wird. Die Überwachung dieser Patienten erfordert die periodische Durchführung von Gerinnungstests bis nach vollendeter Geburt, weil die Defibrinierung des Blutes in den der Geburt vorausgehenden Wochen jederzeit erfolgen kann. Sobald Gerinnungsänderungen oder gar Blutungen (vorzugsweise aus den Schleimhäuten des Respirations- und Magendarmtraktes) auftreten, ist sofortige Klinikaufnahme angezeigt, weil es der Erfahrung nach im unentbundenen Zustand der Patientin zu keiner spontanen Wiederherstellung der normalen Fibrinogenkonzentration im Blute kommt. Die Wahl des geburtshilflichen Vorgehens ist davon abhängig, ob mehr die nach längerer Absterbefrist eventuell anzunehmende intrauterine Infektion oder aber die mit dem Versuch der artifiziellen Geburtsleitung heraufbeschworene Gefahr der schweren uterinen Blutung zu fürchten ist. Wo immer es angängig ist, halten Verff. die abwartende

Haltung des Geburtshelfers bis zum spontanen Geburtseintritt für gerechtfertigt. Bis dahin können Bluttransfusionen zur Behebung einer vorhandenen Anämie angebracht sein. Bei auftretender Blutung allerdings ist eine rasche Beendigung der Geburt anzustreben. Wie die Autoren ausführen, kann die Schnittentbindung nur in seltenen Fällen vorgenommen werden, wobei sie der supracervialen Hysterektomie den Vorzug geben, besonders wenn eine intrauterine Infektion angenommen werden muß. Vor der konservativen oder operativen Geburtsbeendigung müsse viel Fibrinogen zugeführt werden, daß es im Gerinnungstest zu einer stabilen Gerinnselbildung kommt. Jeder Blutverlust wird durch entsprechende Bluttransfusionen ausgeglichen. Die Chance bei dem ganzen Krankheitsbild liegt darin, daß, wenn die Geburt erst einmal beendet ist, es zu keinem Wiederauftreten der Afibrinogenämie kommt.

F. LEPAGE, L.LEMERRE et A.DUPAY (5):

Durch Afibrinogenämie bedingte Hämorrhagien in der Geburtshilfe. Bei den schweren Formen mit Fibrinogenwerten von 150-25 mg% oder gar 0 mg% gegenüber von 400-480 mg% als Normalwerte genügen selbst Frischblut-Transfusionen im allgemeinen nicht, weil auch die Leberreserven fehlen. Bei mittlerer Schwere ist die Prognose günstiger; die dritte Form ist nur latent. Man findet das Symptom vor allem bei intrauterinem Fruchttod mit verzögerter Ausstoßung, ganz besonders, wenn mit Anti-Rh-Faktor - Immunisation verbunden, bei schweren Formen vorzeitiger Placentalösung. - Therapeutisch ist eine Gesamtdosis von 4 - 12 g Fibrinogen in Dextrinlösung erforderlich sowie Frischblut und Plasmatransfusionen. Prophylaktisch kontrolliert man die Gerinnungszeit. Zur Erklärung werden drei Theorien genannt:

1) funktionelle Leberinsuffizienz,
2) Fibrinogenolyse,
3) Denaturation des Fibrinogens oder Thromboplastinwirkung (intravaskuläre Koagulation).

P.G. FRICK und J.L. KELVEY (6):

Hämorrhagische Diathese mit Hypofibrinogenämie nach intrauterinem Fruchttod.

Die Hypo- bzw. Afibrinogenämie wird beobachtet bei Abruptio placentae, Fruchtwasserembolie und intrauterinem Fruchttod während der Schwangerschaft. Bei letzterer Ursache gehen gewöhnlich hämorrhagische Symptome (subcutane, intramusculäre und Gingivalblutungen) der uterinen Blutung voraus, während bei den anderen mehr akuten Syndromen die vaginale Blutung ohne vorheriges alarmierendes Symptom auftritt. Der Gerinnungsdefekt beim akuten hämorrhagischen Syndrom infolge vorzeitiger Lösung der Placenta ist wahrscheinlich verursacht durch intravasale Gerinnungsvorgänge mit nachfolgender Verarmung an Fibrinogen, Prybthrombin und Ac-Globulin. Bei der Fruchtwasserembolie ist noch nicht ganz klar, ob der intravasalen Gerinnung oder Fibrinolyse die größte äthiologische Bedeutung zukommt. Es kann mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß die Fruchtwasserembolie zum Schock und nachfolgender Fibrinolyse führt. Man kann annehmen, daß der gelegentliche Nachweis einer Fibrinolyse bei vorzeitiger Lösung der Placenta eine sekundäre Manifestation des Schocks infolge Blutverlust ist, wonach die Hämolyse durch intravasale Gerinnungsvorgänge gestört würde. Es ist wahrscheinlich, daß die intravaskuläre Gerinnselbildung in Gang gebracht wird durch den Eintritt retroplacentarer Gewebsextrakte mit hoher thromboplastischer Aktivität in die mütterliche Blutbahn.- In praktisch den meisten bisher berichteten Blutungsfällen ereignete sich der äthiologisch anzuschuldigende intrauterine Fruchttod zwischen dem 4. und 6. Schwangerschaftsmonat. Wie die

zitierten Literaturstellen besagen, vergingen meist ein bis vier Monate bis zum Auftreten hämorrhagischer Symptome. Die vorliegende Arbeit von FRICK und McKELVEY berichtet über eine in der 22. Schwangerschaftswoche abgestorbene Frucht, bei welcher der Versuch gemacht wurde, die Spontanausstoßung abzuwarten. Zwei Monate nach dem Absterben des Feten kam es zu großen Ekchymosen an den Extremitäten und der Bauchwand. Der zugrunde liegende Gerinnungsdefekt bestand in einer verminderten Konzentration an Prothrombin, dem labilen Faktor, Fibrinogen und Plättchen. Es bestand keine Fibrinolyse. Die temporäre Abnahme der Gerinnungsfaktoren in dem beschriebenen Fall wird von den Autoren einer intravasalen Gerinnungsbildung zugeschrieben, nach Einschwemmung retroplacentarer Gewebsextrakte mit großer thromboplastischer Aktivität in der mütterlichen Blutbahn.

Ole K. ALBRECHTSEN, Ole STORM und Dyre TROLLE (7):

Afibrinogenämie im Anschluß an vorzeitige Lösung der Placenta.

Kurze Literaturübersicht: 1901 hat als erster DE LEE Störungen der Blutkoagulation als Ursache vorzeitiger Lösung der Placenta beschrieben, 1936 DIECKMANN Mangel an Fibrinogengehalt, und desgleichen 1941 Dan LARSEN. Die Autoren der vorliegenden Arbeiten haben Todesfälle dieser Art beobachtet und publiziert (1955). Die Behandlung dieser Zustände erfordert wiederholte Bluttransfusionen und besser noch Injektion von Fibrinogen. Sie zeigen in einem Falle, daß sich der Fibrinogengehalt (bestimmt mit einer modifizierten Schnellmethode nach SCHNEIDER) und das papierelektrische Verhalten der Serumeiweiße erst nach energischer Behandlung mit Infusionen menschlichen Fibrinogens (6 g/300 ccm Kochsalzlösung) der Norm nähern.

Michael VIGILANTE und Frederich R.BEHRINGER (8):

Bericht über einen Fall von langdauerndem intrauterinem Fruchttod bei gleichzeitiger Rh-Sensibilisierung.

Eine während der 27.Schwangerschaftswoche infolge Rh-Unverträglichkeit abgestorbene Frucht wurde 9o Tage in utero retiniert; der Versuch einer Geburtseinleitung durch kombinierte Gaben eines wasserlöslichen Oestrogens (48o ooo E), Chininum sulfuricum und Pitocininfusionen während fünf aufeinanderfolgenden Tagen scheiterte. Erst drei Tage nach dem errechneten Termin kam es zur Spontanausstoßung mit einer infizierten Frucht (28o g) mit der Placenta. Zur Kontrolle manuelle Exploration des Uteruscavums mit normalem Befund. Bei der Spiegeleinstellung kein Riß zu sehen. Trotzdem blutete es noch stark aus dem Uterus, der gut kontrahiert war, in mittlerer Stärke. Pitocin-Methergingaben hatten auf die Blutung keinen Einfluß. Während der inzwischen angelaufenen Frischblutransfusion stellte man an einer zuvor entnommenen Frischblutprobe 20 Minuten später eine Ungerinnbarkeit des mütterlichen Blutes fest. Trotz Uterustamponade und nach mehrmals 5oo ccm Frischblut weitere Sickerung, die aber dann durch i.V.-Gabe von 1 g Fibrinogen momentan stoppte.

T.B. FITZGERALD und S.H. JACKSON (9):

Afibrinogenämie unter der Geburt.

Mitteilung dreier Fälle von Afibrinogenämie unter der Geburt. Der erste nur mit Dextranzufuhr behandelte Fall kam ad Exitum, während die beiden folgenden Erkrankungen durch Gesamtblut- und Fibrinogenzufuhr gerettet werden konnten.

Frederic MAISEL und Edward N.CARTNICK (1o):

Vorkommen von Afibrinogenämie in einem geographischen Bezirk.

In Nassan County, einer Vorstadt von Groß-New-York, wurden 1953 und 1954 insgesamt 1o Fälle von Afibrinogenämie beobachtet. In diesem Bezirk erfolgten 98% aller Entbindungen in Hospitälern (3148 Entbindungen). Es ergibt sich ein Index von 1 : 3148. Die Behandlung bestand in Bluttransfusionen und Fibrinogengaben. Alle klinischen Erscheinungsbilder wurden beobachtet. Ein mütterlicher Todesfall (Fruchtwasserembolie).

James L.LEARY (11):

Akute Afibrinogenämie nach einer sectio caesarea. Beschreibung eines Falles von Afibrinogenämie, die nach einer sectio auftrat, wobei es erheblich nach der Bauchdeckennaht nachblutete. Es handelte sich um die zweite sectio bei einer III-Para. Eine Steigerung der Fibrinolyse konnte nicht festgestellt werden (meth.Angaben fehlen). Nach der Infusion von 5 g Fibrinogen sofortiger Blutungsstillstand.

Josef FORGÁCS, Erwin KOWÁCS und Olga GESZTI (12):

Hämorrhagische Diathese nach der Geburt infolge von Afibrinogenämie und Aprothrombinämie.

Es wird der Fall einer Afibrinogenämie beschrieben und gerinnungsphysiologisch analysiert. Es handelte sich um eine V-Para, die 4 Kinder normal ausgetragen und geboren hat. Bei dem Spontanpartus eines reifen lebenden Kindes war im Fruchtwasser Meconium sichtbar. An der Placenta wurden ausgedehnte weiße und rote Infarkte nachgewiesen. Post partum sehr starke Blutung mit Ungerinnbarkeit des Blutes; deshalb Uterusexstirpation und sofortige Bluttransfusion, insgesamt 6 l. Darnach normalisierte sich die Blutgerinnung und der Verlauf war glatt. Es wurden normale Thrombozytenzahlen festgestellt und durch Thrombintitration und entsprechende Verdünnungsreihen nachgewiesen, daß im Venenblut kein Fibrinogen vorhanden sein kann.

Eine Vermehrung von heparinartigen Substanzen im Blut konnte nicht nachgewiesen werden. Antithrombintiter normal. Es fehlten aber zusätzlich Prothrombin, Faktor V und Faktor VII. Ferner war der sogenannte "coagulase" reacting factor nicht nachweisbar, der zusammen mit Streptokinase die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin an Stelle der Fibrinokinase ermöglicht. Elektrophoretisch waren die Globuline (γ -Globulin ausgenommen) geringgradig vermindert. Albumin etwas vermehrt. Eine Fibrinolyse konnte im Venenblut nicht nachgewiesen werden. Es wird angenommen, daß die Afibrinogenämie und die Aprothrombinämie nicht durch eine Fibrinolyse zustandekommt, sondern die beobachteh Erscheinungen der Zustand nach einer Gerinnung in vivo, durch den Eintritt von aktiver Gewebsthrombokinase in die Blutbahn der Mutter sind.

Rafael Quinones DAZA (13):

Afibrinogenämie während der Schwangerschaft.
Nach der geburtshilflichen Literatur der letzten Jahre hat die Zahl der durch Afibrinogenämie bedingten Blutungen deutlich zugenommen. Sie stellt eine umschriebene geburtshilfliche Einheit dar, kann leicht erkannt und entsprechend behandelt werden. In Kolumbien ist das menschliche Fibrinogen nicht erhältlich, obwohl sich die kolumbische Gesellschaft für Gynäkologie um die Einführung des Medikaments bemüht. Vorgeschlagen wird die Errichtung einer Fibrinogenbank in den größten Kliniken und Krankenhäusern des Staates, damit im gegebenen Fall ohne die Laboratoriumsuntersuchung das Medikament frühzeitig angewendet werden kann.

Cesar de Paula MARTIUS, Humberto Costa FERREIRA und Luis Gonzaga MURAT (14):

Hämorrhagie post partum durch Afibrinogenämie.
Eine 30-jährige VII-Para, Blutgruppe O, Rh.pos., wurde im 7.Schwangerschaftsmonat wegen abgestorbener Gravidität,

placenta praevia und Querlage operativ entbunden (Wendung und Extraktion). Der Fetus war maceriert. Danach starke Blutung, sofortige Transfusion. Die Blutuntersuchung vor der Transfusion ergab Werte von 0% Fibrinogen. Nach 300 ccm Blutzufuhr Anstieg des Fibrinogenwertes auf 180 mg/100 ccm, nach 1000 ccm Blut wieder Abfall auf 70 mg/100 ccm, der für eine fibrinolytische Aktivität sprach. Nach 2100 ccm bzw. 2500 ccm Blutzufuhr ständiges Ansteigen der Fibrinogenwerte. Es handelte sich um einen Fall von totaler Afibrinogenämie mit Tendenz zu spontaner Fibrinogenbildung und Erholung.

J.M. LARKIN und Elliot W.PHILIPP[15]:

Frühes operatives Eingreifen bei der Afibrinogenämie während der Geburt.
Verff.berichten über eine eigene Beobachtung. Bei einer 35-jähr.III-Para wurde wegen einer vorzeitigen Lösung der Placenta mit Afibrinogenämie eine Sectio durchgeführt und ein Kind entwickelt, anschließend Behandlung mit Blut und Fibrinogeninfusionen. Der Quickwert war vermindert, der Faktor VII-Spiegel normal, die Retraktion gestört. Eine eingehende Fibrinolysebestimmung erfolgte nicht. Im folgenden werden dann die Ursachen der Afibrinogenämie erörtert. Es sei lediglich erwähnt, daß neben den Theorien der Thromboplastinintoxitation und Fibrinolyse auch eine Entstehung auf anaphylaktoider Basis in Beziehung zum SCHWARTZMANN-SANARELLI-Symptom erörtert wird.

Christoph J.MURPHY jr, Harrison PICCOT und H.T.THOMPSON(16):

Afibrinogenämie.
Nach einer einleitenden Übersicht über das Syndrom der Afibrinogenämie werden drei Fälle mitgeteilt. Beim ersten handelt es sich um eine 22-jährige Drittgebärende mit vorzeitiger Lösung der Placenta, bei der eine Sectio durchgeführt wird und 4,25 g Fibrinogen zugeführt werden. Die Patientin starb an einer Anurie, die Autopsie ergab

das klassische Bild einer lower nephron nephrosis. Bei dem zweiten Fall, einer 32-jährigen III-Para, wurde ebenfalls wegen einer vorzeitigen Lösung der Placenta eine Sectio durchgeführt. Diese Patientin erhielt ebenfalls 2,5 g Fibrinogen und 1,5 g Blut. Eine 34-jährige IV-Para wies ebenfalls die Zeichen einer vorzeitigen Lösung der Placenta auf. Auch hier wurde eine Sectio durchgeführt, obwohl eine Fibrinogenverminderung unter dem kritischen Wert beobachtet wurde. Die Verff. heben hervor, daß die Hämostase nach Zuführung von Fibrinogen, in diesem Fall 1,3 g, keine Schwierigkeiten machte. Es wird darauf hingewiesen, daß bei zwei Patienten eine Präeklampsie bestand und alle Patientinnen Transfusionsreaktionen zeigten. In der Diskussion führt dies der Verfasser auf die größere Empfindlichkeit bei ausgebluteten Frauen zurück. Auffallend war, daß bei allen drei Frauen in der 24.-26.Woche die vorzeitige Lösung der Placenta einsetzte. In der Diskussion wurde weiterhin die Frage aufgeworfen, wie hoch die Zahl der vorzeitigen Lösung ist. J.C.NEIL beobachtete unter 272 Fällen von vorzeitiger Lösung der Placenta 158 post partum-Blutungen, davon waren sechs durch eine Afibrinogenämie bedingt. H.WADNYTON sah bei 254 Fällen nur eine Afibrinogenämie. MURPHY betonte abschließend, daß die einzige sinnvolle Therapie die Zufuhr von Blut und Fibrinogen sei.

H.W. NIESERT (17):

Schwere postpartale Blutungen durch Afibrinogenämie.
Die Zahl der geburtshilflichen Verblutungsfälle macht auch heute noch etwa 20 - 25% der mütterlichen Sterblichkeit aus. (DÖDERLEIN, IBRÜGGER, SCHWALM, SLOTH); sie setzt sich keineswegs nur aus pathologischen Geburten (Placenta praevia, Uterusruptur usw.) zusammen, vielmehr wird ein beträchtlicher Teil der Blutungen als Folge einer Atonie aufgefaßt, deren relative Häufigkeit bei Berücksichtigung der Tatsache,

daß ausgezeichnet wirkende Kontraktionsmittel in genügender Zahl jedem Geburtshelfer zur Verfügung stehen, bemerkenswert erscheinen muß. Zwar wurde durch SAUTER auf die Möglichkeit einer paradoxen Wirkung der Wehenmittel infolge Überdosierung (Kontraktion der Gebärmuttergefäße) und auf ihre Vermeidung (gefäßerweiternde Pharmaka) hingewiesen, doch ist nach den Publikationen der letzten zwei Jahrzehnte im angelsächsischen, französischen und italienischen Schrifttum der Gedanke naheliegend, daß noch andere Faktoren als die Atonie beim Zustandekommen einer lebensbedrohlichen Blutung mitbedingend sein müssen: Es ließen sich nicht so selten schwere Gerinnungsstörungen des Blutes feststellen, die auf einem völligen Mangel an Fibrinogen beruhten.

Diese durch eine Defibrinierung des Blutes hervorgerufenen Diathesen wurden anfangs vor allem bei vorzeitiger Lösung der Placenta, später auch bei Rh.-Inkompatibilitäten, bei Aborten und schließlich auch bei normalen Geburten beobachtet. Insgesamt ist die Kasuistik auf mindestens 88 uns bekanntgewordene Fälle angestiegen, die alle mit den diagnostischen Methoden der Gerinnungsphysiologie genau verifiziert worden sind.

Es mag in diesem Zusammenhang interessieren, daß schon zu Anfang unseres Jahrhunderts auf Grund klinischer Beobachtung eine Ungerinnbarkeit des Blutes häufig vermutet wurde. Während in der amerikanischen Literatur regelmäßig DE LEE (19o2) WILLIAMS (1922) die Priorität dieser Feststellungen zugeschrieben wird, muß darauf hingewiesen werden, daß M.HENKEL bereits 19o2 in mehreren Fällen bei spontanen normalen Geburten eine Abnahme der Gerinnungsfähigkeit sehr genau beschrieb; er erkannte, daß neben der Kontraktion der Gebärmuttermuskulatur und der dadurch bedingten Kompression der Blutbahn die Thrombenbildung in den eröffneten Gefäßenden eine größere Bedeutung für die Garantie einer dauernden Blutstillung bekommt, als man gemeinhin annimmt.

Über den Entstehungsmodus dieser massiven Blutungen entwickelte sich erst allmählich eine Theorie. Nach den ersten rein empirischen Beschreibungen konnte JERVELL (1921) über einen Atonietodesfall berichten, bei dem das aus den Genitalien strömende Blut frei von Fibrinogen war Kontrolluntersuchungen am Armvenenblut jedoch eine normale Gerinnbarkeit ergaben. Die Befunde wurden von SKAJAE, DIECKMANN u.v.a. bestätigt und mit gewissen Erscheinungen, die vornehmlich bei der Eklampsie, darüber hinaus aber auch bei anderen geburtshilflichen Todesfällen beobachtet werden können, den Placentarzellembolien (SCHMORL, VEIT) bzw. der mehr oder weniger häufigen allgemeinen Fibrinembolisierung kleiner Gefäße in den Lungen, Nieren usw. in Verbindung gebracht; der Thrombokinasereichtum des Decidua und Placentargewebes war seit NEU bekannt. So lag der Gedanke nahe, daß nach einem durch unbekannte Noxen (Toxikose, vorzeitige Lösung der Pl.) bedingten Zerreißen der Uteroplacentargefäße kleinste Deciduopartikelchen in die noch geöffneten mütterlichen uterinen Gefäße hineingerissen werden und im mütterlichen Blut zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems führen könnten. Die kontinuierliche Abgabe hochaktiver Thrombokinase verursacht eine ständige Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin; die Defibrinierung kommt durch einen vollständigen Verbrauch des Fibrinogens des Kreislaufblutes zustande. Nach unserer Ansicht ist der Übertritt korpuskulärer Bestandteile selbst nicht erforderlich, vielmehr genügt auch die Resorption thrombokinasehaltigen Gewebsextraktes bzw. des Retroplacentarblutes, um die gleiche Wirkung hervorzurufen.

Eine weitere Theorie über die Entstehung der Hypo- und Afibrinogenämie wurde diskutiert, als einigen Untersuchern der Nachweis einer gesteigerten Fibrinolyse während der Blutung gelang. Die Defibrinierung soll in diesem Fall nicht durch den Verbrauch, sondern durch eine Zerstörung des Fibrinogens durch direkten lytischen Abbau

vermöge eines fibrinolytischen Enzyms hervorgerufen werden; die im Uterusgewebe vorhandene Lysokinase bedinge ein Freiwerden des Fibrinolyns und damit einen Verbrauch des Antifibrinolysins. Bei voller Aktivierung des fibrinolytischen, oder besser gesagt, proteolytischen Potentials könne das gesamte Fibrinogen und dazu noch andere Plasmaproteine innerhalb weniger Minuten zerstört werden. Möglicherweise soll es sich dabei um ein gleiches oder ähnliches Enzym handeln, welches das Menstrualblut ungerinnbar mache.

Eine dritte Entstehungsart wird von GUILHELM und Mitarbeitern angeführt und zwar eine schwere Schädigung der Fibrinogenpoese in der Leber und im Knochenmark durch Septikämie; einige seltene Fälle sind bei provozierten Aborten festgestellt worden, für eine postpartale Blutgerinnungsstörung dürfte kaum ein Zusammenhang bestehen.

Wir haben vor nunmehr einundeinhalb Jahren verschiedene noch offene Fragen zu diesem Gebiet zu bearbeiten und haben dabei unsere Fälle von schweren Geburts- und Nachgeburtsblutungen gerinnungs-physiologisch durchuntersucht. Bisher konnten wir in drei Fällen eine hochgradige Hypofibrinogenämie nachweisen, die wir als die Ursache der unstillbaren Blutung ansehen möchten. Der klinische Verlauf einer durch die Gerinnungsstörung verursachten Blutung weist einige Besonderheiten auf, die eine Verdachtsdiagnose u.U. auch ohne die Methoden des Gerinnungslabors ermöglicht; es soll deshalb die Kasuistik ausführlich mitgeteilt werden.

Drei Fälle wurden beschrieben. Der klinische Verlauf der drei schweren Fälle läßt im Zusammenhang mit den Untersuchungsbefunden folgende Deutung zu:

In allen drei Fällen handelt es sich um eine Gerinnungsstörung, verursacht durch eine intravasale Defibrinierung. Die Abnahme des Fibrinogens ist absolut deutlich, bei der ersten Patientin wurden innerhalb von 4 - 5 Stunden 93%

des Fibrinogens des mütterlichen Venenblutes verbraucht bzw. zerstört. Bei den beiden anderen Patientinnen wurde vor Beginn der Geburt keine Untersuchung vorgenommen, so daß ein direkter Vergleich mit dem erniedrigten Wert nach Manifestwerden der Koagulopathie nicht möglich ist. Es sind jedoch genügend Publikationen über den Fibrinogengehalt in der und unter der Geburt bekannt, so daß man als Normalwert am Ende der Zeit einen Gehalt von 350 - 450 mg% mit großer Sicherheit annehmen kann; diese Werte werden eher über- als unterschritten. Eine Abnahme auf 90 mg% bzw. 120 mg% ist somit recht erheblich und für eine normale Funktion des Gerinnungssystems sicherlich nicht unbedeutend. Ein Vergleich mit der von uns gefundenen Verringerung des Fibrinogenspiegels mit den im Schrifttum niedergelegten Befunden bei entsprechenden Kasuistiken ergibt, daß in allen Fällen der Fibrinogengehalt unter 120 - 130 mg% lag, so daß man nun vermuten kann, daß dieser Wert etwa die Grenze ausmacht, unterhalb deren besonders leicht mit dem Auftreten einer Gerinnungsstörung gerechnet werden muß. Allein aus der Abnahme des Fibrinogens ist noch keine Aussage über die Entstehungsweise der Afibrinogenämie erlaubt, doch ermöglichen die verschiedenen Untersuchungen einen genauen Einblick in die Pathologie des Gerinnungsvorganges. Die gleichzeitige Abnahme des Prothrombins und des Ac-Globulins (Faktor V) lassen sich nur damit erklären, daß man eine Aktivierung des Gerinnungssystems annimmt, wie sie nach SCHNEIDER durch die Placentathrombokinase im mütterlichen Blut hervorgerufen wird. Dieser Zusammenhang, auf den auch JOHNSON, SEGERS und BRADEM hinweisen, scheint uns überzeugend.

Die von vielen Untersuchern gefundene Erhöhung der Fibrinolyse konnten wir ebenfalls nachweisen, sie spricht jedoch unseres Erachtens nicht gegen die soeben erwähnte Annahme eines vermehrten Verbrauches von Fibrinogen durch Thrombikinase. Vielmehr glauben wir, diese erhöhte

Fibrinolyse als Folge eines Schocks auffassen zu können, der bei einem so eingreifenden Geschehen, wie es bei disseminierter Fibrinembolisierung ist, selbstverständlich leicht auftreten kann und den Veröffentlichungen nach auch in der Mehrzahl der Fälle tatsächlich bestanden hat. Aus anderen Gebieten der Medizin sowie aus Tierversuchen der experimentellen Pathologie ist bekannt, daß ein erhöhter Fibrinabbau zu den typischen Schocksymptomen gehören kann, eine gesteigerte Fibrinolyse wurde außerdem noch nach Operationen und Spontangeburten in einem so großen Prozentsatz nachgewiesen, daß man annehmen muß, daß jede mehr oder weniger schwere Alteration des autonomen Systems eine Aktivierung des fibrinolytischen Potentials nach sich ziehen kann. Demnach wird die Möglichkeit einer Zerstörung des Fibrinogens durch Fibrinolysin nicht in Abrede gestellt, sie ist jedoch von untergeordneter Bedeutung. Die extreme Vermehrung des heparinähnlichen Thrombininhibitors, die wir in unserem ersten Falle 10 Stunden nach dem Auftreten der Gerinnungszerstörung feststellten, beziehen wir ebenfalls auf den Schockzustand der Patientin, da ähnliche Befunde nach anaphylaktischem Schock und Stress nachgewiesen wurden.

Wir haben aus unseren Beobachtungen den überzeugenden Eindruck gewonnen, daß das primäre der gesteigerte Fibrinkonsum durch intravaskuläre Gerinnung ist, diese häufig durch einen Schock bedingt, und als dessen Folge durch die gesteigerte Fibrinolyse weitere Mengen von Fibrinogen noch zerstört werden könnten. Die Kenntnis dieser pathogenetischen Zusammenhänge ermöglicht es für diese schweren geburtshilflichen Blutungen Richtlinien für die Behandlung aufzustellen bzw. durch prophylaktische Maßnahmen das Schlimmste zu vermeiden. Da die Ungerinnbarkeit des Blutes auf ein Fehlen des Fibrinogens zurückzuführen ist, wäre die logische Maßnahme eine Infusion einer Fibrinogenlösung, tatsächlich wird in einigen Fällen auch diese Therapie mit der sogenannten COHN'schen Fibrinogenfraktion

vorgeschlagen. Als Ersatz kommen nur Frischbluttransfusionen in Frage und zwar in großen Mengen, u.U. bis zur restlosen Erschöpfung des Blutspenderstammes der Klinik. Eine Garantie für die Errettung der Patienten gibt es auch dann nicht, denn man hat festgestellt, daß sich mit einer einmaligen Transfusion von 1 l Blut der Fibrinogenspiegel nur etwa um 5 - 10 mg erhöhen läßt und daß in besonders schweren Fällen selbst 5 - 8 l Frischblut schnell transfundiert, nicht immer ausreichen, um den Gerinnungsdefekt zum Sitieren zu bringen. Konservenblut soll sich nicht so gut eignen, da in ihm oftmals die Gerinnungsfaktoren vermindert und das Fibrinogen durch Fibrinolyse geschwunden ist. Dagegen kann unter Umständen von Schwangeren oder Wöchnerinnen in kleinen Mengen Blut verwandt werden, das sich auf Grund seines Fibrinogenreichtums besonders eignen würde. Daneben soll von Beginn der Behandlung an größtes Gewicht auf eine intensive Schockverhütung und Schockbekämpfung gelegt werden; für die momentane Blutstillung hat sich uns die manuelle oder instrumentelle Aortenkompression am besten bewährt, auch wenn der Erfolg oft kein vollständiger ist.

Immer wieder wird die Frage der Uterusexstirpation bei unstillbarer Nachgeburtblutung diskutiert. Ganz abgesehen davon, daß die postpartale Hysterektomie bei dieser Indikation eine Mortalität von 9% hat, stellt sie auch keine Kausaltherapie dar, da sie nicht zur Blutstillung führen kann, solange nicht durch andere Maßnahmen eine Normalisierung des Gerinnungssystems erfolgt ist; sie erübrigt sich dann, wenn der Fibrinogengehalt des Blutes aufgebessert ist. Aus den gleichen Überlegungen heraus hatte sich auch RUNGE in seinem Fall zu einem konservativen Vorgehen entschlossen; er führte eine Uterustamponade mit Fibrinschaum durch mit dem Erfolg, daß die Patientin in einer fast schon aussichtslosen Situation gerettet werden konnte.

P. ROSA, A.GHILAIN und A. DUMONT (18):

Placenta praevia accreta und sekundäre Afibrinogenämie. Bericht über eine 28-jährige II-Para, die mit den Erscheinungen einer placenta praevia zur Entbindung kam. Bei der Sectio bereitete die Entwicklung der placenta Schwierigkeiten. Es kam bei dem Versuch einer manuellen Lösung zu einer schwersten Blutung und man zögerte zunächst mit der Uterusexstirpation, verschloß denselben wieder und beschränkte sich auf die im Laufe der Blutung auftretende Schockbehandlung und Blutersatz. Die Uterusexstirpation wurde zu spät durchgeführt und konnte die Patientin nicht retten. Sie erhielt im Laufe der Behandlung 6 l Blut, 1 g Fibrinogen sowie Ca und Protaminsulfat. Die Diagnose Afibrinogenämie wurde an der Ungerinnbarkeit des Blutes, die Diagnose placenta accreta histologisch am Operationspräparat gestellt.

P. WILLE (19):

Untersuchungen über das Vorkommen einer aktiven Thrombokinase im Fruchtwasser.

Es wurde im Fruchtwasser ein gerinnungsaktiver Körper festgestellt, der sich bezüglich der gerinnungsphysiologischen Reaktionskinetik wie Gewebethrombokinase verhielt. Bei Verwendung von Hirnthrombokinase bei der Thromboplastinzeitbestimmung ergaben sich durchschnittliche Gerinnungszeiten von ± 16 sec. Nahm man Fruchtwasser als Thrombokinasequelle, so betrugen die Werte ± 35 sec. Der Verfasser hält deshalb Fruchtwasser als Thrombikinasequelle für die I- und II-Phasenmethoden, wie es von SZIRMAI angegeben wurde, nicht für geeignet. Bei Plasmaverdünnungsreihen verhält sich Fruchtwasser als Thrombokinasequelle genau wie Gehirnthrombokinase, d.h.die Werte der Verdünnungsreihe ergeben aufgetragen im doppellogarhythmischen System eine Gerade mit demselben Neigungswinkel. Bei Verdünnung des Fruchtwassers ließ sich ebenfalls eine Gerade

feststellen. Nur zwei besonders mucinreiche Fruchtwasserproben ergaben eine ausgesprochene Hemmwirkung, welche durch Mucoitinschwefelsäure bedingt sein kann, sofern es sich nicht um eine einfache Adsorption des Gerinnungsfermentes an die oberflächenaktiven Schleimmoleküle handelt. Ferner konnte im Plasma von Graviden keine Erhöhung der Antithrombokinase gefunden werden. Es wird angenommen, daß die Gewebsthrombokinase des Fruchtwassers ein Sekretionsprodukt des Amnions ist. Schließlich wurde festgestellt, daß die Aktivität bei einer Verdünnung von 1 : 2000 noch so aktiv ist, daß 1 ccm Plasma in 60 sec. zur Gerinnung gebracht wird. Dementsprechend müßte 1 ccm Fruchtwasser in der Lage sein, 10 l Blut in derselben Zeit zu koagulieren. Es wird daraus geschlossen, daß nur sehr kleine Mengen Fruchtwasser zur Afibrinogenämie führen können und die Annahme einer Defibrinierung über eine Fibrinolyse nicht für notwendig erachtet.

J. ROCKER (20):

Ein durch Afibrinogenämie komplizierter Fall von Placenta praevia.
Eine 32-jährige II-Para, welche 4 Jahre zuvor entbunden wurde, hatte in der 34.Schwangerschaftswoche eine Placentapraevia-Blutung. Durch Sectio wurde bei gleichzeitiger Bluttransfusion ein lebendes Kind entwickelt. Trotz weiterer reichlicher Blut- und Dextranzufuhr völliges Ausbleiben jeglicher Hämostase, was auf eine starke Fibrinogenverarmung zurückgeführt werden konnte (90 mg% Plasmafibrinogen). Es wurden mit sofortigem Erfolg 1428 mg Fibrinogen und 5,8 l Blut zugeführt. Schon nach der ersten Fibrinogengabe (420 mg) beschleunigte sich die Spontangerinnungszeit auf 3 Min. Wie so häufig bei diesen und in der Literatur berichteten Fällen kam es auch hier (am 11.Tag) zu einer tiefen Wadenvenenthrombose, welche den Einsatz von Heparin erforderlich machte. Sekundärheilung der Laparatomiewunde und Entlassung der Patientin nach 7-wöchiger Behandlung.

Louise L. PHILIPPS, George MONTGOMERY jun . und H.C.TAYLOR jun. (21):

Die Rolle des fibrinolytischen Fermentsystems bei der geburtshilflichen Afibrinogenämie.
Bei 10 Fällen von Afibrinogenämie wurden Bestimmungen der fibrinolytischen Aktivität durchgeführt. Der Fibrinogenspiegel war in 6 Fällen auf 25 mg% erniedrigt, bei drei Patienten lag er zwischen 55 und 89 mg% und bei einer Patientin lag er bei 170 mg%. Bei zwei Patientinnen mit einem Fibrinogenwert von 75 mg% war eine therapeutische Fibrinogensubstitution nicht erforderlich, die jedoch bei einer starken Blutung bei einem Fibrinogenspiegel von 89 und 170 mg% erforderlich wurde. Bei der Defibrinierung bei vorz.Lösung der Placenta (6 Fälle) ergab in den meisten Fällen die erste Fibrinogenbestimmung den niedrigsten Wert, ein Intervall, bzw. ein stetiges Absinken konnte demnach nicht festgestellt werden. Nur in 2 Fällen konnte dies beobachtet werden. Bei 8 von 10 Fällen war eine nicht sehr starke aber doch signifikante Wirkung der fibrinolytischen Aktivität festzustellen, bei 5 Fällen konnte ein starker und in 2 Fällen ein schwacher Anstieg des streptokinaseaktivierbaren Fibrinogenolysin nachgewiesen werden. Dieser Anstieg kann durch eine Vermehrung des Fibrinolysins aber auch durch eine Verminderung des Hemmstoffes bedingt sein, wobei der letzteren Vorstellung der Vorzug gegeben wird, da in einigen Fällen ein derartiger Befund erhoben werden konnte. Nach der Fibrinogenzufuhr stieg der Fibrinogenspiegel an und die Fibrinolysewerte erfuhren eine Normalisierung. Die Autoren glauben, daß die Fibrinolyse bzw. die Fibrinogenolyse letzten Endes doch die Ursache für die Fibrinogenverminderung sei, wobei darauf hingewiesen wird, daß Gewebsextrakte bzw. Gewebsthrombokinase auch Aktivatoren des fibrinolytischen Profermentes seien.

P. DUCHAINE (22):

Uterine Blutung und Afibrinogenämie.
Es werden 4 Fälle von Afibrinogenämie beschrieben. Bei 3 Patientinnen entstanden die Blutgerinnungsstörungen nach Spontangeburten bei einer im Gefolge einer vorzeitigen Lösung der Placenta. Bei 3 Fällen konnte eine Fibrinolyse nachgewiesen werden, die zweimal nach Bluttransfusion sistierte. Zweimal mußte die Hysterektomie vorgenommen werden und eine Patientin starb im Schock infolge Blutverlust.

J. FIRTH (23):

Starke Blutung nach Geburt, verursacht durch eine Afibrinogenämie.
Es wird ein Fall von Afibrinogenämie beschrieben mit starken Blutungen, die bei einer 19-jähr.Patientin entstand, nachdem die Patientin vor der Geburt zyanotisch wurde und in einen Kollaps geriet. Erst dann fiel der Fibrinogenwert unter die kritische Grenze, verbunden mit einem starken Absinken des Blutdruckes. Die Therapie bestand in Blut- und Plasmatransfusionen. Es wird angenommen, daß es sich in diesem Fall ursächlich um eine Fruchtwasserembolie gehandelt hat. Am 2.Wochenbettag entstand eine Thrombophlebitis an dem Bein, an dem die Transfusion vorgenommen worden war.

M.A. TULLER (24):

Fruchtwasserembolie, Afibrinogenämie und disseminierte Fibrinthromben.
Genaue Beschreibung eines Falles von Fruchtwasserembolie, die histologisch gesichert wurde, da die Patientin, nachdem sie das Stadium der Afibrinogenämie durch eine Fibrinogeninfusion überstanden hatte, an einer "lower nephron nephrosis" zugrunde ging. Im Anschluß an die Transfusion bildete sich eine Thrombopenie von 35 000 Plättchen aus. Am 4.Tage post partum bekam die Patientin ein Thrombo-

8 g Fibrinogen konnte die Blutung zum Stillstand gebracht werden. Der Wochenbettverlauf war normal. Im Laufe der folgenden 9 Monate wurde eine ausgedehnte Hypophysenstörung festgestellt: Amenorrhoe, trockene Haut, Ahidrosis, 15 Pfund Gewichtsabnahme, teilweiser Verlust der Haare, Hypotonie. Die 17-Ketosteroide waren normal. Es wird darauf hingewiesen, daß es in seltenen Fällen zu einer weiteren Schwangerschaft kommen kann und daß diese durch plötzlichen Kollaps leicht zum Tode führen kann.

P. MARIN, Solange TROISIER und J.FILLOUX (28):

Über einen Fall von Afibrinogenämie.
Bei einer 44-jähr.Patientin wurde wegen Wehenschwäche eine Sectio durchgeführt und dabei zufällig eine Apoplexia uteri entdeckt; der Uterus wird daher gut kontrahiert erhalten. Nach der Operation Blutung, Schnellinfusion von 6 g Fibrinogen und schließlich im schwersten Schock noch Uterusexstirpation; darauf erholt sich die Patientin. Die Uterusexstirpation wird als letzte Maßnahme bei einer Behandlung derartiger Fälle empfohlen, zumal die Autoren der Annahme folgen, daß die Fibrinogenolyse ihren Ursprung im Uterus habe.

D.E. NÖLTING (29):

Afibrinogenämie im gravidopuerperalen Zyklus.
Nach eingehender Beschreibung der Ätiologie und Symptomatologie der Afibrinogenämie in Schwangerschaft und Wochenbett wird zur Therapie dieses Krankheitsbildes empfohlen: Frischbluttransfusionen, Analeptica, ACTH, Cortison, O2-Zufuhr, und als wichtigstes Mittel Infusion von fibrinogenhaltigen Präparaten in einer Dosierung zwischen 4 und 12 g, unter Kontrolle des Fibrinogengehaltes des Blutes mit den üblichen Tests. In Fällen von

vorzeitiger Lösung der Placenta und Fruchtwasserembolie empfiehlt sich zusätzlich die Sprengung der Fruchtblase, um den intrauterinen Druck zu mindern und so die Passage von thromboplastinhaltigen Elementen in das Blut zu verhindern.

Roberto Duran FORERO (30):

Vorstellung eines Falles von Afibrinogenämie bei einer IV-Para mit absoluter Beckenverengung, die schon 3 sectiones caesar. hinter sich hatte. Bei der 4.sectio kam es zu keiner Blutgerinnung, Patientin starb im Schock trotz Transfusion von 10 l Blut und der gleichen Menge Plasma und verschiedener gerinnungsfördernder und uteruskontrahierender Mittel. Auch zur Autolyse entnommenes Blut gerann nicht in vitro.

K.F. BELLER (31):

Zur Frage des Blut- bzw. Flüssigkeitsersatzes sowie der Fibrinogeninfusion bei Gerinnungsstörungen als geburtshilfliche Komplikation.

Bei der Afibrinogenämie oder Hypofibrinogenämie sollte nach Erfahrung des Verfassers bei einem Fibrinogenwert unter 80 mg% neben Blut Fibrinogen solange zugeführt werden, bis das erstrebenswerte Maß von 200 mg% erreicht ist. Bei Ausgangsbefunden von 80 - 100 mg% genügen Bluttransfusionen, bei mehr als 150 mg% kann die Pathogenese durch Protaminsulfat unterbrochen werden. Differenzierung und Vervollständigung dieses Grundprinzips je nach Lage des Falles.

C. EIGENER FALL VON AFIBRINOGENÄMIE

Diesen in der Literatur der letzten Jahre beschriebenen Fällen steht nun der eigene Fall als Einzelfall gegenüber:

Die Pat.A.F., geb.am 5.9.11, wurde am 27.11.1959 in die Klinik eingewiesen.

Familienanamnese o.B., die Patientin war nie schwer krank gewesen; 1943 Appendektomie, 1946 brachte sie ein Mädchen zur Welt, Regel alle 4 Wochen 3 Tage, lediglich die beiden letzten Blutungen hielten 8 Tage lang an. Die letzte Regelblutung war anfangs November.

Jetzige Vorgeschichte:

Am 26.11.1960 erkrankte die Patientin plötzlich mit Schmerzen im Unterbauch und mit mehrfachem schleimigem Erbrechen. Die Schmerzen hielten auch am nächsten Tag an, wobei das Erbrochene kaffeesatzartiges Aussehen angenommen hatte. Daher erfolgte die Einweisung in die chir.Abt.der Klinik, da Verdacht auf Magenulcusperforation bestand; von dort wurde die Pat.auf die gynäkologische Station verlegt, da man eine gynäkologisch bedingte Blutung intra-abdominell vermutete. 14 Tage vor der Klinikaufnahme traten große blaue Flecken nach geringfügigem Anstoßen auf.

Untersuchungsbefund:

48-jähr., schwer ausgeblutete Patientin (Hb.28%), an der rechten Mamma im proximalen Drittel des linken Ober- und Unterschenkels markstück- bis kleinhandtellergroße subcutane Hämatome.
Cor.: Grenzen regelrecht, Töne rein, Aktion beschleunigt, RR 12o/7o, Puls um 100 Min., Pulmo: o.B.

Abdomen: nur mäßig fettreiche Bauchdecken, im gesamten Abdomen starke Abwehrspannung; der Unterbauch ist besonders druckschmerzhaft, so daß eine gynäkologische Untersuchung nicht möglich ist. Leber und Milz sind nicht als vergrößert zu tasten. Nierenlager frei.

Gynäk.Befund (Narkose):

schmierig-blutiger Fluor in der Vagina, Portio glatt; Vorwölbung des Douglas. Man glaubt auch rechts eine kleine Resistanz zu tasten, doch kann man darüber keine sichere Aussage machen.

Auf Grund des allgemeinen klinischen Bildes:

stark ausgeblutete Patientin, akuter Bauch, wirdschnellstens eine Laparatomie durchgeführt.

Operationsbericht:

Übliche Vorbereitung, Medianschnitt zwischen Nabel und Symphyse. Schon vor Eröffnung des Peritoneums schimmert es dunkelblau durch dasselbe. Nach Eröffnung des Peritoneums fließt dunkles, auffallend dünnflüssiges Blut ab. Es wird mit dem Sauger abgesogen und dabei entleeren sich 3¼ l ungeronnenen Blutes aus der Bauchhöhle. Die Betrachtung des Genitale zeigt rechts eine leichte, frische Follikelsprungstelle mit Blutung. Da keinerlei Gerinnsel in der Bauchhöhle vorhanden sind, wird sofort der Verdacht auf einen Gerinnungsdefekt wach. Die rechten Adnexe werden abgesetzt. Auffallend wiederum die starke Blutungstendenz bei der Deckung des Stumpfes. Aus jedem Stichkanal blutet es frisch nach, jedoch herrscht am Ende der Operation Bluttrockenheit. Die Bauchdecken werden schichtweise verschlossen, anschliessend sofort der internistische Konsiliarius herangezogen.

Op.: Tubo-Oophorectomia dextra bei starker Follikelsprungblutung; Verdacht auf Gerinnungsdefekt.

Am Operationstag wurden insgesamt 4 Blutkonserven á 5oo ccm und 35o ccm Frischblut übertragen. Auf internes Anraten wird Calcium, Intratuffon, Clauden und Stytobion i.v. injiziert; außerdem wird Protaminsulfat, Konakion, Manetol sowie Karan gegeben.

Am Vormittag des nächsten Tages hatte sich das Befinden der Patientin zunächst gebessert. RR 16o/1oo, Hb 50%. Übliche Infusion mit Strophanthin und 43o ccm direkter Übertragung von Frischblut. Außerdem werden Hämostyptica wie oben gegeben. Die Thrombozytenzahl beträgt 78 ooo, die Blutungszeit 1o,26 Min., die Gerinnungszeit 6,27 Min. Der Fibrinogenspiegel beträgt 15 mg%. Es liegt also eine Thrombopenie mit erworbener Afibrinogenämie vor.

Obwohl nun 5 g Fibrinogen i.v. und 250 ccm Frischblut verabreicht wurden, verschlechtere sich in der Folge der Zustand laufend: Absinken des Hb auf 38 %, Verschlechterung des allgemeinen Kreislaufzustandes, blutiges Erbrechen.

Schließlich trat unter dem Bilde einer Herz- und Kreislaufinsuffizienz und Lungenödem der Exitus ein.

gehörigen der Patientin keine Verminderung des Fibrinogenspiegels auf, so daß eine erbliche Komponente als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Wahrscheinlich kam es in diesem Falle auf dem Boden einer massiven Follikelsprungblutung, die durch eine Thrombopenie begünstigt wurde, zu einem außerordentlich starken Blutverlust. Dieser Blutverlust kann als Schock angesehen werden, bei dem die fibrinolytische Aktivität im strömenden Blut stark erhöht war. Die bestehende Thrombopenie von 78 ooo ist dafür verantwortlich zu machen, daß die Patientin trotz einer Fabe von 5 g Fibrinogen i.v. nicht gerettet werden konnte.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand der neuesten in- und ausländischen Literatur wurden insgesamt, außer dem eigenen, 4o Fälle von Afibrinogenämie beschrieben. Davon ereigneten sich 10 bei vorzeitiger Lösung der Placenta, 8 bei Fruchtwasserembolie, 4 bei Spontangeburten, 4 nach einer sectio caesarea, 2 nach einer sectio caesarea bei placenta praevia und jeweils einer bei manueller Lösung der Placenta, bei toxisch accidenteller Hämorrhagie, bei Toxämie und bei einer abruptio placentae. Bei den einzelnen Fällen wurden jeweils die für das Zustandekommen einer Afibrinogenämie anzuschuldigenden Ursachen diskutiert. Es wurde über einen eigenen Fall von Afibrinogenämie berichtet, der bei einem Follikelzystensprung beobachtet wurde. Als Ursache der Afibrinogenämie wird ein Schockzustand angenommen, der durch eine massive Follikelsprungsblutung entstanden ist und bei dem es zu einer erhöhten fibrinolytischen Aktivität im fließenden Blut gekommen war. Bei der gleichzeitig bestehenden Thrombopenie war auch eine Gabe von 5 g Fibrinogen i.v. ohne Erfolg, so daß die Patientin unter den Zeichen einer Herz- und Kreislaufinsuffizienz sowie Lungenödem ad exitum kam.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. Barnett, Vivian H., und C.A.Cussen: Die Komplizierung des Geburtsverlaufes durch eine erworbene Afibrinogenämie, Brit.Med.J.4889, 676-679, 1954

2. Espinos, P.Nubiola: Afibrinogenämie im Wochenbett, Med.clin.Barcelona 22, 388-39o, 1954

3. Feeney, J.A.: Mitteilung über Afibrinogenämie in der Schwangerschaft, J.Irish Med.Assoc. 35, 31o-312, 1954

4. Reid, Duncan E., Albert E.Weiner, Charles C.Roby und Louis K.Diamond: Mütterliche Afibrinogenämie bei langdauerndem intrauterinem Fruchttod, Amer.J.Obstetr.66, 5oo-5o6, 1953

5. Lepage, F., L.Lemerre und A.Dupay: Durch Afibrinogenämie bedingte Hämorrhagien in der Geburtshilfe, Gynec.et Obstetr.54, 18o-2o1, 1955

6. Frick, P.G. und J.L.Kelwey: Hämorrhagische Diäthese mit Hypofrinogenämie nach intrauterinem Fruchttod, Amer.J.Obstetr.7o, 328-33, 1955

7. Albrechtsen, Ole K. Ole Storm und Dyre Tolle: Afibrinogenämie im Anschluß an vorzeitige Lösung der Placenta, Ugeskr.Laeg 1955, 1566-1569

8. Vigilante,Michael, und Friedrich R. Beringer: Bericht über einen Fall von langdauerndem Fruchttod bei gleichzeitiger Rh-Sensibilisierung, Obstetr.a Gynecol.6, 434-435, 1955

9. Fitzgerald, T.B. u. S.H.Jackson: Afibrinogenämie unter der Geburt, Lancet 1956, I, 412-414

1o. Maisel, Frederic, und Edward N. Cartnick: Vorkommen von Afibrinogenämie in einem geographischen Bezirk, Obstetr.a gynecol.7, 341-343, 1956

11. Leary, James L.jr.: Akute Afibrinogenämie nach einer sectio caesarea, Obstetr.a gynecol.7, 15o-152, 1956

12. Forgács, Josef, Erwin Kowács und Olga Geszti: Hämorrhagische Diathese nach der Geburt infolge von Afibrinogenämie und Apothrombinämie, Gynekologia Basel 14o, 356-37o, 1955

13. Daza, Rafael Quinones: Afibrinogenämie während der Schwangerschaft, Rev. Colomb. Obstetr. y Gynäcol. 7, 53-58, 1955

14. Martius, Cesar de Paula; Humberto Costa Ferreira und Louis Gonzaga: Murat: Hämorrhagie post partum durch Afibrinogenämie, Rev. Paulista med. 48, 472-476, 1956, Portugiesisch

15. Larkin, J.M., und Elliot W. Philipp: Frühes Eingreifen bei der Afibrinogenämie während der Geburt, J. Obstetr. London 36, 422-429, 1956

16. Murphy, Christoph jr., Harrison Picot und H.T. Thompson: Afibrinogenämie, Amerik. J. Obstetr. 72, 1197-12o5, 1956

17. Nieser, H.W.: Schwere postpartale Blutungen durch Afibrinogenämie, Zeitschrift für Geburtshilfe, 146, 327

18. Rosala P, Ghilain und A. Dumont: Placenta praevia accreta und sekundäre Afibrinogenämie, Gynec. et Obstetr. N.S. 26, 588-594, 1956

19. Wille, P.: Untersuchungen über das Vorkommen einer aktiven Thrombokinase im Fruchtwasser (ein Beitrag zur Ätiologie der Afibrinogenämie unter der Geburt), Gynäc. Zbl. 78, 1514-1523, 1956

2o. Rocker, J.: Ein durch Afibrinogenämie komplizierter Fall von placenta praevia, J. Obstetr. London N.S. 63, 894-896, 1956

21. Philipps, Louise L., George Montgomery jur. und H, C. Taylor jur.: Die Rolle des fibrinolytischen Fermentsystems bei der geburtshilflichen Afibrinogenämie, Amer. J. Obstetr. 73, 43-56, 1957

22. Duchaine, P.: Uterine Blutung und Afibrinogenämie, Amer. J. Obstetr. 73, 1195-12oo, 1957

23. Firth, J.: Starke Blutung nach Geburt, verursacht durch eine Afibrinogenämie, J.Obstetr.London 64, 385-389, 1957

24. Tuller, M.A.: Fruchtwasserembolie, Afibrinogenämie und disseminierte Fibrinthromben, Amer.J.Obstetr.73, 273-287, 1957

25. Mahon, Mesnier, M.Mittiga: Überlegungen zur Beobachtung einer typischen schweren Geburtsblutung durch Afibrinogenämie, Rev.francais Gynéc.51, 318-325, 1956

26. Serafin, M., und M.Mattiga: Beobachtungen zur Pathogenese und Therapie der erworbenen Afibrinogenämie im Verlaufe der vorzeitigen Lösung der Placenta, Clin.obstetr.égynecol.59, 38-46,1957

27. Gold, Edwin M., und Samuel Librach: Bericht über einen Fall eines Sheehan-Syndroms nach einer nachgewiesenen und behandelten Afibrinogenämie, Amer.J.Obstetr.74, 190-192, 1957

28. Troisier, P.Martin Solange, und J.Fillou: Über einen Fall von Afibrinogenämie, Bull.Fédérat.Soc.gynec.et Obstetr. 9, 409-415, 1957

29. Bölting, D.E.: Afibrinogenämie im pueroeralen Zyklus, Prensy med.argent. 2006-2009, 1957

30. Forero, Roberto Duran: Vorstellung eines Falles von Afibrinogenämie, Obstetr.y Gynecol.7, 223-224, 1956

31. Beller, K.F.: Zur Frage des Blut- bzw.Flüssigkeitsersatzes sowie der Fibrinogeninfusion bei Gerinnungsstörungen als geburtshilfliche Komplikation, Ber.über die ges.Gynäk.und Geburtsh. 65, 91, 1958

32. Strässle, R., und A.Winterstein: Fibrinogenmangelkrankheiten, XII.Mitteilungen über Probleme der Blutgerinnung, Blut 2, 42, 1956

L e b e n s l a u f

Am 7.8.1937 wurde ich als zweiter Sohn des Frauenarztes Dr.med. Karl Jäger und dessen Ehefrau Helene, geb.Hirsch, in Ludwigshafen/Rh. geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Neustadt a.d.Weinstraße und Bad Dürkheim.

Im Herbst des Jahres 1947 trat ich in das alt- und neusprachliche Gymnasium in Ludwigshafen ein.

Nach dem Abitur im Jahre 1956 begann ich am 1.5.1956 das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Im Sommersemester 1958 Physikum in München.

Das zweite klinische Semester belegte ich an der Universität in Marburg.

Die restlichen Semester wieder in München, wo ich im Herbst 1961 das Staatsexamen ablegte.